

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

B6

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07K 14/635, A61K 38/29, 38/04	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/04047 (43) Date de publication internationale: 27 janvier 2000 (27.01.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01687</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 juillet 1999 (07.07.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/09193 17 juillet 1998 (17.07.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78160 Le Perray-en-Yvelines (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LINTNER, Karl [FR/FR]; 15, avenue du Parc, F-78110 Rambouillet (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: COSMETIC COMPOSITIONS FOR SLIMMING</p> <p>(54) Titre: COMPOSITIONS COSMETIQUES AMINCISSANTES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns peptide sequences having lipolytic activity which can be used in cosmetic slimming compositions by topical administration. Said activity is enhanced when the peptides are chemically modified to increase the lipophilicity. Said peptides can be obtained by synthesis, biotechnology or controlled hydrolysis of plant proteins and have a structure R1-NH-AA_n-O-R2 wherein AA is, all or part, of the following peptide sequence: Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn. R1 and R2 are defined in the description.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Le brevet décrit les séquences peptidiques possédant une activité lipolytique qui peut être mise à profit dans des produits cosmétiques amincissants utilisés par voie topique. Cette activité est renforcée quand les peptides sont modifiés chimiquement pour augmenter la lipophilie. Ces peptides peuvent être obtenus par synthèse, par biotechnologie ou par hydrolyse ménagée de protéines végétales et ont une structure R1-NH-AA_n-O-R2 où AA est, tout ou partie, de la séquence peptidique suivante: Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn. R1 et R2 sont décrits dans la description.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

TITRE *Compositions cosmétiques amincissantes*

L'industrie cosmétique est en permanence à la recherche de nouveaux ingrédients actifs possédant des activités lipolytiques, pour les intégrer dans des produits dits amincissants. De nombreuses substances (molécules pures comme les dérivés de xanthines; mélanges complexes comme certains extraits de plantes, ...) sont proposées et utilisées.

Le marché demande néanmoins des nouveautés et des produits encore plus actifs.

Les substances adrénérquiques (adrénaline et analogues) sont bien connues pour leur impressionnante capacité à stimuler la lipolyse dans les adipocytes mais, leur emploi est formellement interdit en cosmétique et en dermopharmacie.

Récemment, d'autres classes de substances, de nature différente, ont été identifiées comme étant également capables de stimuler, à des degrés divers, la lipolyse des triglycérides dans les adipocytes humains et/ou animaux.

Il s'agit de peptides de courte chaîne à caractère hormonal comme, par exemple, l'hormone para-thyroïdienne (pTH(1-84)) ou son fragment pTH(1-34).

Ces peptides sont susceptibles de stimuler la lipolyse, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, par le biais de l'activation de l'adénylate cyclase membranaire (par exemple: Tanigushi A. et al. *J. Lip. Res.* (1987) 28 :490-496).

Malheureusement, le plus petit des deux peptides mentionnés ci-dessus, le pTH (1-34), comporte une séquence de 34 acides aminés (H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH), ce qui rend sa synthèse à l'échelle industrielle très difficile, et par conséquent son utilisation incompatible avec les exigences économiques du marché cosmétique visé.

L'objet du présent brevet est la découverte que des séquences peptidiques plus courtes, et donc plus réalistes quant à la possibilité d'en faire la synthèse industrielle, ainsi que certains analogues chimiquement modifiés sont également actifs dans la stimulation *in vitro* et *in vivo* de la lipolyse. Contrairement à toute attente cette activité se retrouve *in vivo* après application par voie topique, et donc dans une approche relevant de la cosmétique.

Sont donc concernés par ce présent brevet, les divers fragments du peptide pTH-(1-34), caractérisés en ce qu'ils contiennent la séquence de forme générale suivante :



où R^1 = H, ou une chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, préférentiellement 12 à 18 atomes de carbone,

et R^2 = H, ou une chaîne alkyle de C1 à C24, préférentiellement soit C1 à C3, soit C14 à C18 ou $\text{O-R}^2=\text{NR}^3\text{R}^4$ avec R3 et R4 étant indépendamment l'un de l'autre =H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone,

et AA est tout ou partie de la séquence peptidique suivante : Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn (pTH(1-10)), préférentiellement Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln (pTH(1-6)), et n compris entre 3 et 10 inclus, préférentiellement entre 3 et 6.

Les peptides qui répondent aux séquences décrites ci dessus possèdent une réelle et importante activité lipolytique par voie topique qui est utilisable en cosmétique et dermatopharmacie.

Enfin, pour rendre tous ces peptides encore plus actif par voie topique, il est avantageux de les rendre lipophiles par un greffage d'un acide gras de plus ou moins longue chaîne (mirystyl, palmityl, stéaryl, lipoyl...) sur l'amine N-terminale et/ou d'estérifier le groupe carboxyle du peptide.

Les peptides, objets du brevet, peuvent être obtenus soit par synthèse chimique classique (en phase solide ou en phase homogène liquide), soit par synthèse enzymatique (Kullman et al., J. Biol. Chem. 1980, 255, 8234) à partir des acides aminés constitutifs ou de leurs dérivés.

Les peptides peuvent être obtenus également par fermentation d'une souche de bactéries modifiées ou non par génie génétique, pour produire les séquences recherchées ou leurs différents fragments.

Enfin, les peptides peuvent être obtenus par extraction de protéines d'origine animale ou végétale, préférentiellement végétale, suivie d'une hydrolyse contrôlée qui libère les fragments peptidiques en question, avec la stipulation que les fragments libérés correspondent aux séquences peptidiques pTH(1-n) avec n compris entre 3 et 10

inclus. De nombreuses protéines trouvées dans les plantes sont susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure. L'hydrolyse ménagée permet de dégager ces fragments peptidiques.

Pour réaliser l'invention, il est possible, mais non nécessaire, d'extraire soit les protéines concernées d'abord et de les hydrolyser ensuite, soit d'effectuer l'hydrolyse d'abord sur un extrait brut et de purifier les fragments peptidiques ensuite. On peut également utiliser l'hydrolysât sans en extraire les fragments peptidiques en question, en s'assurant toutefois d'avoir arrêté la réaction enzymatique d'hydrolyse à temps et de doser la présence des peptides en question par des moyens analytiques appropriés (traçage par radioactivité, immunofluorescence ou immunoprécipitation avec des anticorps spécifiques, etc.).

D'autres procédés plus simples ou plus complexe conduisant à des produits moins chers ou plus purs sont facilement envisageables par l'homme de l'art connaissant le métier d'extraction et de purification des protéines et peptides.

A titre d'exemple illustrant l'invention, on cite quelques formules cosmétiques représentatives mais non limitatives de l'invention:

Exemple n° 1: Gel amincissant

	Carbopol 1342 ^R	0,3
	Propylène glycol	2,0
20	Glycérine	1,0
	Vaseline blanche	1,5
	Cylomethicone	6,0
	Sipol C16C18S3	0,5
	Lubrajel ^R MS	10
25	triéthanolamine	0,3
	N-Acetyl-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OH	0,001
	N-Palmitoyl-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OH	0,00005
	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g.

Exemple n°2: Crème amincissante

	Brij ^R 721	2.4
	Brij ^R 72	2.6
	Arlamol ^R E	8.0
5	Cire d'abeille	0.5
	Abil ^R ZP 2434	3.0
	Propylène glycol	3.0
	Carbopol ^R 941	0.25
	Triéthanolamine	0.25
10	N-Lipoyl-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OH	0.00001
	Caféine	1.0
	Eau, conservateurs, parfums qsp	100 g

Exemple n° 3: Lotion alcoolique

	Ethanol	5.0
15	Propylène glycol	2.0
	Abil ^R B8851	0.5
	Eumulgin ^R L	0.6
	H ₂ N-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OMe	0.0002
	eau, conservateurs, parfum qsp	100 g

20 L'activité des peptides sera démontrées par les deux exemples suivants:

Exemple n° 4: Activité lipolytique *in vitro*

Des adipocytes humains (obtenus à partir de morceaux de peau prélevés lors de la chirurgie plastique) sont mis en suspension dans un milieu de survie. On ajoute alors différentes concentrations de H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OH (pTH(1-6)) et, après 2 heures d'incubation à 37°C, on mesure la quantité de glycérol et d'acides gras libérés dans le milieu extérieur.

Dans les mêmes conditions, le métabolisme lipolytique de base et une série de contrôles positifs sont réalisés, respectivement en l'absence du peptide testé ou en présence de différentes concentrations de pTH(1-34) qui est alors considéré comme produit de référence.

Dans ces conditions, les libérations de glycérol observées au cours de cinq essais différents sont les suivantes:

Basal	$17,0 \pm 1,1$ nmol/ $2,5 \cdot 10^5$ cellule/2hr
pTH(1-34) à 10^{-7} M/l	$21,8 \pm 0,7$ nmol/ $2,5 \cdot 10^5$ cellule/2hr,
pTH(1-6) à 10^{-6} M/l	$19,9 \pm 0,9$ nmol/ $2,5 \cdot 10^5$ cellule/2hr,

Ce qui correspond selon le peptide testé, à une augmentation de la libération basale de glycérol de respectivement 28% et 17%.

Dans ce même modèle, nous avons testé un certain nombre de peptides dérivés de la séquence de base. Par exemple:

- pour augmenter la durée de vie du peptide (vis à vis des enzymes protéolytiques) nous avons substitué l'acide glutamique en position 4 par l'acide D-glutamique et/ou la méthionone en position 8 par la norleucine,
- pour augmenter l'affinité du peptide pour la peau, nous avons attaché une chaîne aliphatique (allant de C1 à C24) soit à l'extrémité N-terminale (liaison amide), soit à l'extrémité C-terminale (liaison ester) du peptide.

En présence de $1 \cdot 10^{-6}$ M/l de produit, les augmentations de la libération basale de glycérol observées sont les suivantes:

pTH(1-10): + 18 %

pTH(1-8): + 10 %

D-Glu⁴-pTH(1-6): + 17 %

Nle⁸-pTH(1-10): + 11 %

Pal-pTH(1-10): + 21 %

On voit donc qu'il est possible de moduler l'activité lipolytique de la séquence principale selon les besoins (solubilité, durée d'action, affinité épidermique).

D'autres variantes peuvent être envisagées par l'homme de l'art tout en restant dans le champ de l'invention.

Dans les mêmes conditions expérimentales, on peut également suivre la variation de la concentration d'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) dans le milieu cellulaire.

En fait, l'activation de la lipolyse dans les adipocytes passe souvent, sinon toujours, par la stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase à la suite de laquelle la concentration élevée de l'AMPC conduit à l'activation prolongée des triglycérides lipases. Les peptides étudiés possèdent des activités stimulatrices de l'adénylate cyclase diverses qui ne sont pas linéairement liées à l'activité lipolytique, ce qui indiquerait que différents mécanismes d'activation de la lipolyse interviennent selon le peptide. Certains peptides sont fortement lipolytiques sans pour autant stimuler notablement l'adénylate cyclase, d'autres possèdent les deux activités à un degré élevé.

L'utilisation conjointe de certains peptides objets de la présente demande de brevet peut s'avérer particulièrement avantageuse.

Exemple n° 5: Activité lipolytique *in vivo*

Un test *in vivo*, effectué sur 15 femmes âgées de 35 à 62 ans pendant quatre semaines, a consisté à suivre l'évolution de deux paramètres, le périmètre des cuisses mesuré à l'aide d'un centimètre et l'épaisseur de la couche adipeuse déterminée à l'aide de la technique d'échographie (ultrasons). Les résultats donnés plus loin concernent dont les différences observées entre les valeurs obtenues pour ces deux paramètres entre le temps 0 et en fin de test, soit 4 semaines plus tard.

Le gel décrit dans l'exemple n°1 a été utilisé, si ce n'est que les deux peptides étaient absents du gel placebo.

Après 4 semaines de traitement biquotidien avec des gels (un gel placebo et un gel contenant les deux peptides N-Acetyl-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OH et N-Palmitoyl-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-OH respectivement à 10^{-5} et 10^{-6} M/l), on constate une évolution favorable du périmètre et de l'épaisseur de la couche adipeuse sur les cuisses traitées à la préparation contenant les peptides lipolytiques: -13% et -15% respectivement, alors que la diminution de ces valeurs sur les cuisses traitées au placebo n'est pas significative.

Les peptides à caractère lipolytiques sont utilisés seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermopharmaceutique fini, dans toute forme galénique: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants,

tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, poudre, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.

Il est possible d'utiliser ces peptides sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, ou encapsulés dans des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, les liposomes ou les chylomicrons, ou inclus dans des macro-, micro- ou nanoparticules, ou dans des microéponges, ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

La concentration d'utilisation de ces peptides peut varier entre 0.000001 et 1% (p/p), préférentiellement entre 0.0001 et 0.1% dans le produit fini.

Ces peptides peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins, etc.

Ces peptides sont obtenus par extraction de protéines de plantes, suivie d'hydrolyse enzymatique de façon à générer des fragments peptidiques de taille moyenne comprise entre 300 et 1500 daltons, une partie des fragments libérés devant contenir au moins une des séquence correspondant au pTH (1-n) avec n compris entre 3 et 10 inclus.

La combinaison avec d'autres agents stimulant la lipolyse tels que la caféine, la théophylline, les dérivés de xanthine en général est particulièrement avantageuse pour réaliser l'invention.

Ces peptides sont utilisés dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutique pour des applications cosmétiques à activité lipolytique pour

les soins de la peau, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermissement cutané.

Ces peptides ou les compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques les contenant sont utilisées pour la préparation d'un médicament pour les soins de la peau, particulièrement pour le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermissement cutané.

Revendications

1. Peptides fragments du pTH(1-34) de structure suivante:



- où R_1 = une chaîne alkyle linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, préférentiellement 12 à 18 atomes de carbone,
- R_2 = H, ou une chaîne alkyle de C_3 à C_{24} , préférentiellement C_{14} à C_{18} ou $O\text{-R}_2 = \text{NR}_3\text{R}_4$ avec R_3 et R_4 étant indépendamment l'un de l'autre =H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone,
- AA est, tout ou partie, de la séquence peptidique suivante : Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn (pTH(1-10)), préférentiellement Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln (pTH(1-6)), et n compris entre 3 et 10 inclus, préférentiellement entre 3 et 6.

2. Peptides selon la revendication 1 obtenus par synthèse chimique, par voie enzymatique, par fermentation ou par extraction de protéines d'origine végétale.

3. Peptides selon 1 à 2 obtenus par synthèse peptidique classique en phase homogène ou hétérogène ou par synthèse enzymatique à partir des acides aminés constitutifs.

4. Peptides selon les revendications 1 à 3 obtenus par extraction de protéines de plantes, suivie d'hydrolyse enzymatique de façon à générer des fragments peptidiques de taille moyenne comprise entre 300 et 1500 daltons, une partie des fragments libérés devant contenir au moins une des séquence correspondant au pTH (1-n) avec n compris entre 3 et 10 inclus.

5. Peptides selon les revendications 1 à 4 caractérisés en ce que leur lipophilie est augmentée par greffage d'un acide gras de plus ou moins longue chaîne (mirystyl, palmityl, stéaryl, lipoyl...) sur l'amine N-terminale et/ou d'estérifier le groupe carboxyle du peptide.

6. Utilisation, selon les revendications 2 à 4, des peptides selon la revendication 1 ou des peptides fragments du pTH(1-34) de structure suivante:



- où R_1 = H ou une chaîne alkyle linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, préférentiellement 12 à 18 atomes de carbone,
 - R_2 = H, ou une chaîne alkyle de C_1 à C_{24} , préférentiellement soit C_1 à C_3 , soit C_{14} à C_{18} ou $O-R_2 = NR_3R_4$ avec R_3 et R_4 étant indépendamment l'un de l'autre =H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone,
 - AA est, tout ou partie, de la séquence peptidique suivante: Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn (pTH(1-10)), préférentiellement Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln (pTH(1-6)), et n compris entre 3 et 10 inclus, préférentiellement entre 3 et 6,
- modifiés ou non selon la revendication 5, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, à des concentrations variant entre 0,000001 et 1% (p/p), préférentiellement entre 0,0001 et 0,1%.
- 15 7. Utilisation des peptides, selon les revendications 1 à 4 et 6 ou selon les revendications 5 à 6, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, ou encapsulées dans des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, ou inclus dans des macro-,
- 20 micro-ou nanoparticules, ou dans des microéponges, ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
8. Utilisation des peptides, selon les revendications 1 à 4 et 6 à 7 ou selon les revendications 5 à 7, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, dans toute forme galénique: émulsions
- 25 H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, poudre, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
9. Utilisation des peptides selon les revendications 1 à 4 et 6 à 8 ou selon les revendications 5 à 8 seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, avec tout autre ingrédient
- 30 habituellement utilisé: lipides d'extraction et ou de synthèse, polymères gélifiants

et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins, caféine, théophylline, dérivés de la xanthine et autres agents lipolytiques.

- 5 10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutique renfermant les peptides selon les revendications 5 à 8 utilisées dans les applications cosmétiques à activité lipolytique pour les soins de la peau, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermissement cutané.
- 10 11. Utilisation des peptides selon les revendications 1 à 4 ou d'une composition cosmétique ou dermopharmaceutique renfermant les peptides selon les revendications 5 à 8, pour la préparation d'un médicament pour les soins de la peau, particulièrement pour le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermissement cutané.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K14/635 A61K38/29 A61K38/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 34 551 A (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR D) 4 April 1996 (1996-04-04) the whole document	1-4
A	TANIGUCHI A ET AL: "Parathyroid hormone-induced lipolysis in human adipose tissue." JOURNAL OF LIPID RESEARCH, (1987 MAY) 28 (5) 490-4. JOURNAL CODE: IX3. ISSN: 0022-2275., XP002099124 United States cited in the application the whole document	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 1999

Date of mailing of the international search report

13/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groenendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR99/01687

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims 6-9 concern a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out on the basis of the effects attributed to the product/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4434551 A	04-04-1996	WO 9610041 A	04-04-1996
		EP 0783522 A	16-07-1997
		JP 10509419 T	14-09-1998
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No

PC1/FR 99/01687

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07K14/635 A61K38/29 A61K38/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DE 44 34 551 A (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR D) 4 avril 1996 (1996-04-04) le document en entier -----	1-4
A	TANIGUCHI A ET AL: "Parathyroid hormone-induced lipolysis in human adipose tissue." JOURNAL OF LIPID RESEARCH, (1987 MAY) 28 (5) 490-4. JOURNAL CODE: IX3. ISSN: 0022-2275., XP002099124 United States cité dans la demande le document en entier -----	1-11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Groenendijk, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

lande internationale n°

PCT/FR 99/ 01687

Cadr I Observati ns – lorsqu'il a été estim que certaines revendicati ns n pouvaient pa faire l'objet d'un recherche
(suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Remarque: Bien que les revendications 6-9 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs . membres de familles de brevets

Der . de Internationale No

PC1/FR 99/01687

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4434551 A	04-04-1996	WO 9610041 A	04-04-1996
		EP 0783522 A	16-07-1997
		JP 10509419 T	14-09-1998
<hr/>			